

М. Г. Мельниченко, А. А. Квашніна

МОЖЛИВОСТІ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

Summary. Melnichenko M., Kvashnina A. **POSSIBILITIES OF INTRAOPERATIVE PREVENTION OF INTRAABDOMINAL ADHESION (LITERATURE REVIEW).** – *Odessa National Medical University; e-mail: nymba.od@gmail.com.* **Introduction.** Prevention of peritoneal adhesions involves preoperative, intraoperative, and postoperative stages of influence. **Purpose.** To study the possibility of intraoperative prevention of intraabdominal adhesions. **Results.** Was proposed a significant number of ways to prevent adhesion: agents that promote hydro flotation of organs; gels; anti-adhesive membranes. However, the results often differ in the data of various research groups and models. In addition, none of the means allows solving this problem definitively. The mechanism of many intraoperative prophylactic strategies may bear a potential threat of severe complications, such as bleeding, inhibition of wound healing and intestinal anastomoses, reactogenicity, worsening of postoperative intestinal paresis, and others. **Conclusions.** The moderate success of these preventive strategies indicates that effective prevention of adhesion requires a comprehensive impact on various parts of this process. To date, in pediatric surgery, the most reasonable preventive strategy for the intraoperative phase is the cost-effective surgical technique of using anti-adhesive barrier agents.

Key words: intraoperative prevention, intraabdominal adhesions.

Реферат. Мельниченко М. Г., Квашніна А. А. **ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОГО СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).** **Вступление.** Профилактика перитонеального спайкообразования предусматривает дооперационный, интраоперационный и послеоперационный этапы воздействия. **Цель исследования:** изучить возможности интраоперационной профилактики интраабдоминального спайкообразования. **Результаты исследования.** Было предложено значительное количество способов профилактики спайкообразования: средства, способствующие гидрофлотации органов; гели; противоспаечные мембраны. Однако результаты часто отличаются в различных исследовательских группах и в разных моделях, кроме того, ни одно из средств не позволяет решить эту проблему окончательно. Механизм действия многих интраоперационных профилактических стратегий может содержать потенциальную угрозу тяжелых осложнений, таких как кровотечения, замедление заживления ран и кишечных анастомозов, реактогенность, ухудшение послеоперационного пареза кишечника и др. **Выводы.** Умеренный успех этих превентивных стратегий свидетельствует о том, что для эффективной профилактики спайкообразования необходимо комплексное воздействие на различные звенья этого процесса. На сегодняшний день в педиатрической хирургии наиболее обоснованной превентивной стратегией интраоперационного этапа является щадящая хирургическая техника и применение противоспаечных барьерных средств.

Ключевые слова: интраоперационная профилактика, интраабдоминальное спайкообразование.

Реферат. Вступ. Профілактика перитонеального спайкоутворення передбачає доопераційний, інтраопераційний та післяопераційний етапи впливу. **Мета дослідження:** є вивчення можливості інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення. **Результати дослідження.** Було запропоновано значну кількість способів профілактики спайкоутворення: засоби, що сприяють гідрофлотації органів; гелі; протиспайкові мембрани. Однак результати часто відрізняються у даних різних дослідницьких груп та у різних моделях, крім того, жодний з засобів не дозволяє вирішити цю проблему остаточно. Механізм дії багатьох інтраопераційних профілактичних стратегій може містити потенційну загрозу важких ускладнень, таких як кровотечі, пригнічення загоєння ран та кишкових анастомозів, реактогенність, погіршення післяопераційного парезу кишечника та ін. **Висновки.** Помірний успіх цих превентивних стратегій свідчить про те, що для ефективної профілактики спайкоутворення необхідний комплексний вплив на різні ланки цього процесу. На сьогоднішній день у педіатричній хірургії найбільш обґрунтованою превентивною стратегією інтраопераційного етапу є ощадлива хірургічна техніка та застосування протиспайкових бар'єрних засобів.

Ключові слова: інтраопераційна профілактика, інтраабдомінальне спайкоутворення.

Вступ. Особливістю інтраабдомінального спайкоутворення є висока розповсюдженість захворювання, що зберігається протягом багатьох років, незважаючи на сучасні досягнення медицини та рекомендовані методи профілактики спайок. Значення даної проблеми зростає також у зв'язку зі збільшенням числа й обсягу операцій на органах черевної порожнини, летальністю, що зберігається за сучасним даними при цій патології в дітей до 12 % [1, 2, 3]. Інтраопераційна травма очеревини сприяє утворенню фібринового матриксу протягом 3-5 діб і в разі аномального процесу фібринолізу матрикс перетворюється у колагенові волокна, які і призводять до вісцеро-вісцеральних та вісцеро-парієтальних зрощень та, як наслідок, спайкової кишкової непрохідності [4, 5].

Зважаючи на багаторічну історію дослідження післяопераційного спайкоутворення, було запропоновано чимало профілактичних засобів, які впливають на різні етапи патогенетичного ланцюга, що лежить в основі цього процесу. В тому числі розвивається напрямок профілактики спайкових ускладнень не лише шляхом пригнічення та стимуляції біохімічної активності того чи іншого патогенетичного фактора, а й шляхом безпосереднього впливу на процеси інтраабдомінального фібринолізу [1, 3, 6, 7]. Слід зазначити, що більшість наведених досліджень, засновані на даних, отриманих на тваринних моделях, але достатніх даних про клінічну ефективність цих факторів на даний момент не отримано.

Профілактика перитонеального спайкоутворення передбачає доопераційний (у дітей з наявністю фено- та генотипичних ознак дисплазії сполучної тканини, порушення моторики травного тракту та ін.), інтраопераційний (ощадливе ставлення до тканин, санація черевної порожнини) та післяопераційний (комплексне лікування, направлене на відновлення функції травного тракту та медикаментозний вплив на ланки патогенезу інтраабдомінального спайкоутворення) етапи впливу.

Метою нашого дослідження є вивчення можливості інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення.

Особливе місце в цьому етапі займають бар'єрні протиспайкові засоби, в основі дії яких є розділення пошкоджених поверхонь очеревини між собою до завершення процесу мезотелізації. Накопичено певний досвід щодо застосування цих засобів у різних галузях хірургії, проте результати опублікованих досліджень досить часто є суперечливими [2, 4, 8, 9]. Усі бар'єрні протиспайкові засоби можуть бути розподілені на групи, в залежності від властивостей:

- засоби, що сприяють гідрофлотації органів,
- гелі,
- протиспайкові мембрани.

Найбільш давньої групою засобів, що використовувалися з метою інтраопераційної профілактики спайкоутворення були рідкі агенти, теоретична ефективність яких була заснована на явищі гідрофлотації [8, 9, 10]. Тобто, вони використовуються під час хірургічного втручання та залишаються у черевній порожнині після його завершення. Серед

запропонованих засобів – розчини кристалоїдів, гіалуронової кислоти, карбоксиметилцелюлози, ікодекстрин [10, 11, 12, 13]. Розчини кристалоїдів занадто швидко адсорбуються з черевної порожнини, менш ніж за добу, що суттєво раніше ніж завершується формування та депозиція фібрину. Перший досвід застосування ікодекстрину був багатообіцяючим, проте подальший аналіз результатів його застосування, є неоднозначним [11, 13].

Ще один препарат цієї групи – Декстран 70 (*Hyskon, Pharmacia*, Швеція), який було запропоновано через більш повільне всмоктування очеревиною, та відповідно більший теоретичний час гідрофлотації. Проте, після впровадження у клінічну практику було отримано відомості про небажані ефекти цього препарату: порушення функції печінки, генералізовані набряки, асцит, неспроможність анастомозів тощо. Після чого його клінічне застосування припинено [7, 10, 13].

Згідно до систематичного метааналізу ефективності рідких протизлуккових засобів, у якому було проаналізовано 29 клінічних досліджень переважно гінекологічного напрямку (сумарно 3227 пацієнтів), застосування бар'єрних засобів у вигляді гелю та гідрофлотація є ефективними способами профілактики спайкоутворення, проте наявні докази не є достатніми. При порівнянні ефективності гелів та рідких засобів, результати застосування гелевих протизлуккових засобів є більш переконливими [7, 9, 14].

У якості гелевих протиспайкових засобів було запропоновано багато речовин. Теоретично з цією функцією може впоратись будь яка речовина, що є біодеградуючою та здатною утримуватись у місці нанесення на період, критичний для утворення спайок (не менше 72 годин). Однак досить достатню інформацію опубліковано лише про невелику кількість таких засобів щодо їх клінічного застосування [7, 14, 15, 16].

У клінічній практиці найбільш досліджуваними є гелі, що є похідними гіалуронової кислоти із збільшеною, завдяки хімічним модифікаціям, в'язкістю [16, 17].

Клінічні випробування гелю 0,5 % гіалуронату заліза *Intergel (Lifecore Biomedical Inc., Chaska, MN, USA)*, який продемонстрував перспективність у експериментах та попередніх клінічних випробувань, були припинені передчасно через високу частоту розвитку побічного ефекту у вигляді післяопераційного парезу кишечника, болювого синдрому та алергічних реакцій, через що препарат знято з виробництва вже після виходу на ринок [8, 11, 15, 17].

Ще один засіб цієї групи – *SprayGel (Confluent Surgical, Waltham, MA, USA)*, складається з двох рідких компонентів, що змішуються разом після нанесення у черевній порожнині з утворенням гелевої плівки, один з прекурсорів містить метиленовий синій. Цей варіант фарбування зручний для візуалізації під час лапароскопії [18], але для обґрунтування рекомендації щодо широкого застосування не має достатньо даних.

До твердих протиспайкових засобів належить мембрана *Seprafilm*, що являє собою комбінацію карбоксиметилцелюлози та гіалуронової кислоти (*HA/CMC*). Плівка покриває травмовану поверхню приблизно 7 днів, перетворюючись на біодеградуючий гідрофільний гель. Застосування *HA/CMC*-мембрани зменшує частоту, виразність та поширеність спайкового процесу після абдомінальних та гінекологічних втручань, що доведено експериментальними й клінічними випробуваннями та даними метааналізу [15, 19, 20]. Крім того, отримано попередні данні про безпеку та ефективність застосування цього бар'єру у дітей. Проте немає достатніх клінічних доказів впливу на частоту розвитку спайкової кишкової непрохідності чи необхідності наступних оперативних втручань.

Серед недоліків цього матеріалу слід виділити локальність дії засобу, неможливість застосування при лапароскопії через його тенденції до розриву при введенні в черевну порожнину через троакар, що призводить до високого відсотку невдач при установці, високу ціну, відсутність даних про безпеку застосування при наявності інтраабдомінальної інфекції, кишкових анастомозів та онкологічних захворюваннях [11, 19].

До механічних протиспайкових бар'єрів слід віднести запатентовану біодеградуючу мембрану *Interceed®*, (*Johnson & Johnson, Gynecare, USA*), яка продемонструвала здатність до суттєвого пригнічення інтраабдомінального спайкоутворення після лапаротомій в експерименті та у клінічних дослідженнях, переважно під час гінекологічних втручань [4, 7, 9]. Інше дослідження з використанням *Interceed* в операціях для підлітків і дітей не виявило серйозних несприятливих наслідків або спайок під час другої операції з використанням *Interceed* [21, 22]. Однак ретроспективне порівняльне дослідження показало наявність

кишкової непрохідності і лихоманки в групі застосування антиадгезивного засобу. У іншому дослідженні було відзначено невелике зниження показників адгезії [21].

У рандомізованому контрольованому дослідженні було продемонстровано, що *Adept* є ефективним антиадгезивним бар'єром. Однак автори виявили, що *Adept* був асоційований з найвищим показником утворення адгезії. Це може бути пов'язано з тим, що під час першої операції з використанням *Adept* були відзначені високі показники адгезії, можливо за рахунок наявності безлічі спайок, які не можна було покрити тільки одним листом *Interceed* або *Seprafilm* [8, 10, 19, 21, 22]. Тому *Adept* був розумним вибором антиадгезивного бар'єру в цій ситуації.

У декількох дослідженнях було вивчено ефективність мембрани з політетрафторетілену (*ePTPE*) – *Gore-Tex Surgical Membrane, WL Gore & Associates, Newark*). Зокрема використання *Gore-Tex* у рандомізованому клінічному дослідженні з лікування жінок із двосторонніми тазовими злуками та безпліддям зменшило кількість післяопераційних зрощень. У порівняльних дослідженнях ефективність цього засобу була вищою за *Seprafilm* [10]. Значним недоліком цього методу є необхідність фіксації матеріалу на місці за допомогою швів, та необхідність наступного видалення матеріалу, який не є біодеградуєчим [4, 11, 17].

Останнім часом була розроблена біодеградуєча полімерна плівка на основі поліетиленгліколю (*PEG*) і полі(D, L-лактид)лактид (*PLA*) для запобігання утворенню післяопераційних спайок очеревини. *PEG* – гідрофільний, водорозчинний і залишається в організмі людини менше семи днів. Щоб запобігти швидкому розкладанню і солюбілізації в біологічних рідинах, він був хімічно об'єднаний з *PLA*, який вже багато років використовується в охороні здоров'я, особливо в хірургії [7, 15, 20]. Запропоновані полімери являють собою блоки *PLA-PEG-PLA* з різним співвідношенням цих двох компонентів. Багато досліджень показали, що час знаходження антиадгезивних бар'єрів було ключовою ознакою їх ефективності. Результати цього дослідження показують, що плівки *PLA-PEG-PLA* ефективні при обмеженні частоти спайок очеревини в експериментальній моделі спайок [7, 15, 20]. Але ефективність запропонованого засобу поки не підтверджена клінічними випробуваннями.

Згідно до висновків систематичного огляду метааналізу бази даних *Cochrane* [9, 10], мембрани більш ефективні у профілактиці післяопераційних спайок, ніж відсутність лікування, але на даний момент немає переконливих даних про ефективність зазначених бар'єрних засобів при хірургічних втручаннях у дітей.

Окремо слід зазначити запропоновану превентивну стратегію, засновану на попередженні травматизації очеревини під час операції – «*tissue precoating*», ідея якої полягає у нанесенні захисного шару гелеподібної речовини на неушкоджені перитонеальні поверхні для попередження травмування під час маніпуляції тканинами. Для цього було запропоновано 0,4 % гіалуронову кислоту (*Sepracoat, Genzyme, Cambridge, MA, USA*). Ця стратегія дозволила суттєво зменшити спайкоутворення в експерименті [7, 8, 14, 15, 16] та у клінічних дослідженнях при лапаротомних втручаннях у гінекології [23], особливо у зоні непрямой хірургічної травми.

Недавній метааналіз показав, що використання окисленої регеноерованої целюлози і гіалуронату карбоксиметилцелюлози у абдомінальній хірургії може безпечно зменшити клінічно значущі наслідки спайок, але дані про їх застосування у дітей відсутні. Відсутній адгезивний бар'єр, який можна було б використовувати як у відкритій хірургії, так і при лапароскопії [7, 14, 22].

Особливе питання стосується оптимізації лікувальної тактики, у тому числі і хірургічної, спайкових ускладнень, перш за все явищ кишкової непрохідності. Адже кожне вимушене наступне втручання у пацієнта зі схильністю до патологічного спайкоутворення призведе до погіршення інтраабдомінального спайкового процесу та підвищення ризику наступних ускладнень [2, 3, 4, 5, 7, 14]. Тобто найбільш виправданим засобом первинної профілактики є уникання втручань у пацієнтів із факторами індивідуального ризику, якщо вони не є необхідними.

Висновки. Таким чином, патогенез формування перитонеальних спайок є складним патофізіологічним процесом, в якому задіяна велика кількість факторів та регуляція якого не є повністю зрозумілою. Було запропоновано значну кількість способів профілактики спайкоутворення. Однак результати часто відрізняються у даних різних дослідницьких груп

та у різних моделях, крім того, жодний з засобів не дозволяє вирішити цю проблему остаточно. Слід зазначити, що для багатьох засобів дослідження обмежені експериментальним етапом. Механізм дії багатьох інтраопераційних профілактичних стратегій може містити потенційну загрозу важких ускладнень, таких як кровотечі, пригнічення загоєння ран та кишкових анастомозів, реактогенність, погіршення післяопераційного парезу кишечника та ін. Вони мають серйозні фінансові наслідки, пов'язані з витратами на повторну госпіталізацію і являють собою реальну проблему для суспільної охорони здоров'я та порушенню якості життя й виникнення інвалідизації конкретної людини. Кількість даних, отриманих у клінічних дослідженнях не є достатніми аби рекомендувати ці методи для широкого застосування у клінічній практиці, особливо у дітей.

Помірний успіх цих превентивних стратегій свідчить про те, що для ефективної профілактики спайкоутворення необхідним є комплексний вплив на різні ланки цього процесу. На сьогоднішній день у педіатричній хірургії найбільш обґрунтованою превентивною стратегією інтраопераційного етапу є ощадлива хірургічна техніка, а застосування протиспайкових бар'єрних засобів потребують подальших досліджень.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні експериментальних та клінічних досліджень щодо інтраопераційного використання протиспайкових бар'єрних засобів у педіатричній хірургії під час абдомінальних втручань.

Література / References:

1. Beyene R. T., Kavalukas S. L., Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment // *Current Problems in Surgery*. – 2015. – Vol.52. – P. 271–319. doi: 10.1067/j.cpsurg.2015.05.001.
2. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group / R. Broek, P. Krielen, S. Di Saverio et al. // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2018. – Vol.13. doi: 10.1186/s13017-018-0185-2.
3. Мельниченко М. Г., Квашніна А. А. Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок // *Хірургія України*. – 2019. – № 3. – С. 72-77. [Melnichenko M. G., Kvashnina A. A. *Peritoneal regeneration and pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions // Surgery of Ukraine*. - 2019. - № 3. - P. 72-77]. DOI: <http://doi.org/10.30978/SU2019-3-88>
4. Capella-Monsonns H., Kearns S., Kelly J., Zeugolis D. I. Battling adhesions: from understanding to prevention // *BMC Biomed Eng*. – 2019. – Vol.1(5). Published 2019 Feb 27. doi:10.1186/s42490-019-0005-0
5. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention / F. Catena, S. Di Saverio, F. Coccolini et al. // *World journal of gastrointestinal surgery*. – 2016. – Vol.8. – P. 222–231. DOI: [10.4240/wjgs.v8.i3.222](https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i3.222).
6. [Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management](#) / D. Moris, J. Chakedis, A. A. Rahnama-Azar et al. // *J Gastrointest Surg*. – 2017. – Vol.21(10). – P. 1713-1722. doi: 10.1007/s11605-017-3488-9.
7. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis / R. P. G. Ten Broek, M. W. J. Stommel, C. Strik et al. // *Lancet*. 2014. – Vol.383(9911). – P. 48-59. doi:10.1016/S0140-6736(13)61687-6
8. Advances in biomaterials for preventing tissue adhesion / W. Wu, R. Cheng, J. das Neves et al. // *J Control Release*. – 2017. – Vol.261. – P. 318-336. doi:10.1016/j.jconrel.2017.06.020
9. [Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery](#) / G. Ahmad, M. Thompson, K. Kim et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol.7(7). doi: 10.1002/14651858. [CD001298.pub5](#)
10. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery / G. Ahmad, K. Kim, M. Thompson et al. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol.3(3):CD000475. doi:10.1002/14651858.CD000475.pub4
11. Ci Huang, Dah-Ching Ding [Outcomes of adhesion barriers in gynecologic surgeries: A retrospective study at a medical center](#) *Medicine* (Baltimore). – 2019. – Vol.98(50). doi: 10.1097/MD.00000000000018391

12. Cwalicki J., Brkborowicz A., Poiubicka A. The Impact of 0.9% NaCl on Mesothelial Cells After Intraperitoneal Lavage During Surgical Procedures // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – Vol.25. – P. 1193–1198. doi: 10.17219/acem/44381.
13. Sakari T., Sjudahl R., Pehlman L., Karlbom U. Role of icodextrin in the prevention of small bowel obstruction. Safety randomized patients control of the first 300 in the ADEPT trial // *Colorectal Dis*. – 2016. – Vol.18(3). – P. 295-300. doi:10.1111/codi.13095
14. Results of a prospective, randomized, controlled study of the use of carboxymethylcellulose sodium hyaluronate adhesion barrier in trauma open abdomens / S. P. Stawicki, J. M. Green, N. D. Martin et al. // *Surgery*. – 2014. – Vol.156(2). – P. 419-430. doi:10.1016/j.surg.2014.03.007
15. Evaluation of surgical anti-adhesion products to reduce postsurgical intra-abdominal adhesion formation in a rat model / L.X. [Lin](#), F. [Yuan](#), H. H. [Zhang](#) et al. // *PLoS One*. – 2017. – Vol.12(2):e0172088. doi: 10.1371/journal.pone.0172088.
16. Isa M. A., Bodnar O. B. Hyaluronic acid solution as a treatment of adhesive intestinal obstruction in children – A positive effect: PS230 // *Porto Biomed J*. – 2017. – Vol.2(5). – P. 246. doi:10.1016/j.pbj.2017.07.164
17. Cheong Y., Bailey S., Forbes J. Randomized Controlled Trial of Hyalobarrier® Versus No Hyalobarrier® on the Ovulatory Status of Women with Periovarian Adhesions: A Pilot Study // *Adv Ther*. – 2017. – Vol.34(1). – P. 199-206. doi:10.1007/s12325-016-0453-z
18. Kojima Y., Sakamoto K., Okuzawa A. [Experience of using a spray-type anti-adhesion barrier in laparoscopic surgery for colorectal cancer](#) // *J Surg Case Rep*. – 2019. – Vol. 2019(3):rjz085. doi: 10.1093/jscr/rjz085.
19. Mun-Kun Hong, Dah-Ching Ding [Seprafilm® Application Method in Laparoscopic Surgery](#) // *JSLs*. – 2017. – Vol.21(1). doi: 10.4293/JSLs.2016.00097
20. [A new bioabsorbable polymer film to prevent peritoneal adhesions validated in a post-surgical animal model](#) / Lucie Alligre, Isabelle Le Teuff, Salom  Leprince et al. // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13(11): e0202285. doi: 10.1371/journal.pone.0202285
21. [A prospective multi-center registry concerning the clinical performance of laparoscopic colorectal surgery using an absorbable adhesion barrier \(INTERCEED®\) made of oxidized regenerated cellulose](#) / J. Watanabe, F. Ishida, H. Ishida et al. // *Surg Today*. – 2019. – Vol.49(10). – P. 877-884. doi: 10.1007/s00595-019-01816-7.
22. Prospective randomized controlled study on the validity and safety of an absorbable adhesion barrier (Interceed®) made of oxidized regenerated cellulose for laparoscopic colorectal surgery / M. Naito, N. Ogura, T. Yamanashi et al. // *Asian J Endosc Surg*. – 2017. – Vol.10(1). – P. 7-11. doi:10.1111/ases.12334
23. A-Part Gel, an adhesion prophylaxis for abdominal surgery: a randomized controlled phase I–II safety study [NCT00646412] / R. Lang, P. Baumann, C. Schmoor et al. // *Ann Surg Innov Res*. – 2015. – Vol.9(5). <https://doi.org/10.1186/s13022-015-0014-1>

Робота надійшла в редакцію 20.11.2020 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування